



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년07월23일
(11) 등록번호 10-1164881
(24) 등록일자 2012년07월05일

- (51) 국제특허분류(Int. C1.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 9/24* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7005382
(22) 출원일자(국제) 2004년06월30일
 심사청구일자 2009년03월20일
(85) 번역문제출일자 2006년03월17일
(65) 공개번호 10-2006-0076307
(43) 공개일자 2006년07월04일
(86) 국제출원번호 PCT/IN2004/000192
(87) 국제공개번호 WO 2005/039481
 국제공개일자 2005년05월06일
(30) 우선권주장
 987/MUM/2003 2003년09월19일 인도(IN)
(56) 선행기술조사문헌
 US05650169 A1*
 US05681584 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 썬 파마슈티컬 인더스트리스 리미티드
 인도 400059 룸바이 안드헤리(이스트) 안드헤리
 -쿠르라 로드 아크메 플라자
(72) 발명자
 드하마드히카리, 니틴, 브할라칸드라
 인도 400093 룸바이 안드헤리(이스트) 오프 마하
 칼리 카브즈 로드마할 인더스트리얼 에스테이트
 17/1
 잘라 야쇼라즈 루프신
 인도 400093 룸바이 안드헤리(이스트) 오프 마하
 칼리 카브즈 로드마할 인더스트리얼 에스테이트
 17/1
 싱그 아마르지트
 인도 400059 룸바이 안드헤리(이스트) 안드헤리
 -쿠르라 로드아크메 플라자
(74) 대리인
 백덕열

전체 청구항 수 : 총 11 항

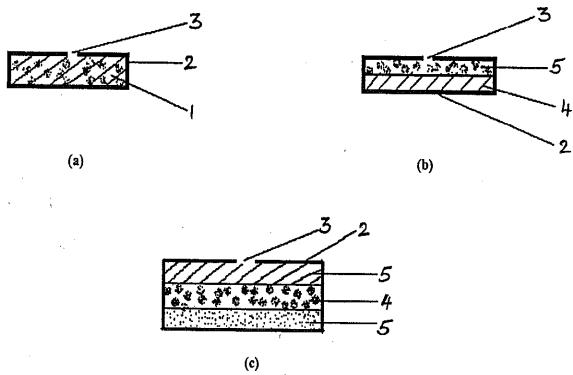
심사관 : 신영신

(54) 발명의 명칭 경구용 약물 전달 시스템

(57) 요약

본 발명은 (a) 활성 성분 및 약제학적 허용가능한 부형제를 포함하는 코어, 및 (b) 상기 코어를 둘러싸는 실질적으로 에틸 셀룰로오스로 구성된 코팅을 포함하는 경구용 약물 전달 시스템을 제공한다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

하기 구성을 포함하는 하나 이상의 표면을 갖는 코팅된 정제 형태의 경구용 약물 전달 시스템:

(a) 2층을 포함하는 코어, 이때 상기 코어는

(i) 적어도 하나의 치료 활성 성분 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는, 활성 성분 조성물을 포함하는 하나의 층, 및

(ii) 팽창성 조성물층 또는 반응성 조성물층을 함유하는 다른 층을 포함하고,

상기 팽창성 조성물층은, 팽창성 조성물의 0.5중량% 내지 95중량%의 양으로 존재하는 팽창제를 포함하며,

상기 반응성 조성물층은, 방출되어 인접 부근의 코팅을 용해, 붕괴 또는 약화시키는 성분을 포함하고,

상기 팽창성 또는 반응성 조성물층은, 코팅이 제거되는 예비선택된 부위의 코팅에 인접한 부근에 위치하며,

(b) 상기 코어를 둘러싸는 수불용성 중합체 코팅, 이때 상기 코팅은 불완전(defective) 코팅 또는 반응성(reactive) 코팅으로부터 선택되고,

수성 환경과 접촉시, 상기 코팅은, 정제 중 하나 이상의 예비선택된 표면에서는 제거되지만, 적어도 하나의 표면에서는 제거되지 않으며,

상기 코팅이 수용성 중합체 및 수불용성 중합체의 혼합물을 포함하는 반투과성이고,

상기 팽창제가 팽창성 부형제, 가스 발생제 및 그의 혼합물을 포함하는 군에서 선택되는 경구용 약물 전달 시스템.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 코팅이 치료 활성 성분에 대하여 불투과성인 경구용 약물 전달 시스템.

청구항 3

삭제

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 치료 활성 성분 조성물이 하나 이상의 층으로서 존재하고, 상기 팽창성 조성물이 하나 이상의 층으로서 존재하는 경구용 약물 전달 시스템.

청구항 5

제4항에 있어서, 다른 층에 존재하는 치료 활성 성분이 동일 또는 상이한 것을 특징으로 하는 경구용 약물 전달 시스템.

청구항 6

제5항에 있어서, 추가로 제2활성 성분 조성물을 포함하고, 활성 성분 조성물이 급속 방출 조성물을 포함하며, 제2활성 성분 조성물이 상기 활성 성분 조성물과 동일한 활성 성분을 함유하고, 제2활성 성분 조성물이 제어된 방출 조성물인 경구용 약물 전달 시스템.

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 팽창성 조성물이 웍킹제(wicking agents)를 포함하는 경구용 약물 전달 시스템.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 팽창성 조성물이 오스모젠트를 포함하는 경구용 약물 전달 시스템.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 치료 활성 성분 조성물이 수성 환경에 접촉한 이후 정제로부터 0 내지 60분 내에 방출되는 경구용 약물 전달 시스템.

청구항 11

제1항에 있어서, pH-의존성 중합체로 된 외부 코팅을 추가로 포함하는 경구용 약물 전달 시스템.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 팽창성 또는 반응성 조성물 층이 인레이 형태인 경구용 약물 전달 시스템.

청구항 13

제1항에 있어서, 활성 성분 조성을 포함하는 층 내에서의 약제학적으로 허용가능한 부형제가 속도 조절 부형제인 경구용 약물 전달 시스템.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 시스템이 수성 환경(aqueous environment)에 접촉할 때 시스템의 하나 이상의 예비 선택된 표면으로부터 전체적으로 또는 부분적으로 신뢰성 있게(reliably) 제거되는 코팅을 포함한 경구용 약물 전달 시스템에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 약물의 경구 투여는 약물이나 그의 활성 또는 불활성 대사물(metabolite)에 대한 플라즈마 수준 시간 프로필(plasma level time profile)을 제공하는데, 이는 약물 전달 시스템 또는 도시지 폼(dosage form)의 디자인에 의해 조절될 수 있다.

[0003] 약물 전달 시스템 또는 도시지 폼은 치료 요건 또는 환자의 요구에 따라 다양한 방법으로 고안되어 왔다. 예를 들어, 제형은 주위 환경으로부터 약물을 보호하거나 또는 구강(oral cavity)에서의 방출 및 약물과 테이스트 버즈(taste buds)와의 상호작용을 방지함으로써 위액(gastric fluid)에 의해서 코팅이 분해되게 하여 위(stomach)에서 즉시 신속하게 약물을 방출하도록 하기 위한 목적으로 코팅을 포함하도록 고안될 수 있다. 즉 시 신속한 약물의 방출은 빠른 작용의 개시를 가능하게 한다. 이러한 시스템은 pH-의존성 코팅에 의존하는데, 이는 타액(salivary fluid)에서는 용해되지 않지만 위액에서 신속하게 용해된다. 그러나, pH-비의존성 코팅에 의존하지만 동일한 기능을 수행할 수 있는 시스템은 입수할 수 없었다.

[0004] 오랜 시간에 걸쳐 서서히 약물을 방출하는 약물 전달 시스템은 전통적으로 하기 방법에 의해 치료 효과를 향상시키도록 이용되어 왔다.

[0005] 치료 지속 시간 예를 들어 환자가 깨어 있는 경우 밤과 낮 전체 시간 동안 치료 효과에 대해 바람직하고 효과적인 플라즈마 수준(plasma levels)을 제공함으로써 환자들이 하루에 복용해야 하는 도스(doses)의 수를 감소시켜 도시지 처방 계획(dosage regimens)에 대한 환자의 순응도(compliance)를 향상시키고;

[0006] 부작용이 생길 때 플라즈마 수준 피크를 감소시키며;

[0007] 통상적인 급속 방출(rapid release) 시스템의 다중 도싱 이후에 보여지는 플라즈마 수준에서의 기복(fluctuation)을 감소시킴으로써 만성 치료의 부작용을 감소시키고;

[0008] 약물이 위장 점막층(gastrointestinal mucosa)에서 국소 작용을 가질 때, 약물 전달 시스템이 위장 점막의 운동에 의해 점막층에 전달됨에 따라 전체 위장 점막층에 공간적으로 방출시킨다.

[0009] 또한, 약물 전달 시스템은 특정 위장 위치(gastrointestinal site)에서 pH 환경에서 용해하는 pH-의존성 코팅을 사용함으로써 위장관(gastrointestinal tract)의 특정 위치에서 약물을 방출시키도록 고안된다. 코어가 특정 위치 또는 영역에서 실질적인 지연 없이 신속한 방출, 예를 들어 특정 위치 또는 pH와 접하게 된 이후 1분 내지 30분 동안 방출이 개시되도록 하는 코팅 시스템을 위한 코어를 고안하도록 하는 요구가 있었다. 또한, 코어가 특정 영역, 예를 들어 결장(colon)에서 직장(rectum)까지 제어된 방출을 제공하도록 고안된 위치-특이적 코팅 시스템을 위한 코어를 고안하도록 하는 요구가 있었다.

[0010] 우리는 수성 환경과 접촉할 때 시스템의 하나 이상의 예비 선택된 표면으로부터 전체적으로 또는 부분적으로 신뢰성 있게 코팅이 제거되도록 하는 신규한 기술을 이용한 새로운 코어 코팅된 경구용 약물 전달 시스템을 고안하였다. 이러한 신규 기술은 특정 치료의 목적에 맞도록 하기 위해 임의의 상기 약물 전달 시스템에 유용하게 사용될 수 있다.

[0011] 미국특허 제4,839,177호(이하, '177 특허라 한다)는 하기로 구성된 활성 성분의 방출이 제어된 속도를 갖는 시스템을 개시하고 있다: (a) 높은 수준의 팽창성 및 교질화 가능한(gellable) 중합성 물질을 갖는 중합성 물질을 포함한 기하학적 형태로 정의된 퇴적(deposit) 코어; (b) 퇴적 코어를 부분적으로 코팅하도록 퇴적 코어에 적용된 수성 유체에 불용성인 중합성 물질로 구성된 지지 플랫폼(support platform). 이러한 시스템은 상표명 Geomatrix®로 지칭된다. 이러한 시스템의 단점은 활성 성분이 완전하게 방출되기 전에 경질의 지지 플랫폼이 갈라지거나 깨질 수 있다는 것이다. 미국특허 제5,422,123호는 약물이 퇴적 코어로부터 완전하게 방출되기 전에는 지지 플랫폼이 갈라지거나 또는 깨지지 않도록 하기 위해 수성 유체에 서서히 용해할 수 있는 및 /또는 교질화 가능한 중합성 물질 및 가소제로 지지 플랫폼이 구성된다는 점에서 '177 특허를 향상시킨 것이

다. 상기 특허가 퇴적 코어의 두 개 이상의 표면을 커버함으로써 방출 표면적이 감소된 시스템을 개시하고 있지만, 실제로 그러한 시스템은 산업적 스캐일-특히 두 개의 수직면과 한 개의 수평면이 지지 플랫폼에 의해 코팅된 시스템으로 제조하기가 어렵다. 예를 들어 '177 특허의 실시예 2에서, 상부 기재의 에지로부터 가능한 한 멀리 중합성 용액 내에 코어를 함침함으로써 배리어 층이 적용되며, 그에 따라 코어의 두 개의 수직면과 한 개의 수평면이 코팅된다. '177 특허의 실시예 3에서, 상기 배리어층은 상기 면에 중합성 용액을 분무하거나 브러싱함으로써 코어의 수직면에 코팅된다. 이러한 방법은 작은 실험적 스캐일에서는 가능하지만 산업적 스캐일로는 불가능며 재현할 수도 없다.

[0012] 미국특허 제5,650,169호는 내부에 함유된 활성 성분을 여러 번 방출할 수 있도록 하는 약학적 정제를 제공하고 있는데, 상기 정제는 제 1 약물-함유층, 매개적인 배리어층 및 제 3 약물-함유층을 포함하는 3층(three-layered) 정제를 불투과성(impermeable) 중합성 필름으로 커버하는 공정에 의해 제조된다. 상기 제 1 층은 볼록한 상부(raised top)가 존재하는데 이는 마모에 의해 제거됨으로써 마모된 제 1 층 표면이 환경과 접촉할 수 있도록 한다. 상기 배리어층의 조성물은 정제의 제 3 층으로부터의 방출을 조절하도록 고안된다. 이러한 시스템의 주요 단점은 시스템 성분의 방출 수단을 제공하기 위해서 마모에 의해 볼록한 상부층의 제거가 필요하다는 것이다. 이것은 산업적 스캐일에서 불가능하다. 또한, 상기 마모가 불균일할 경우, 활성 성분의 방출이 영향을 받게 된다.

[0013] 미국특허 제6,720,005호 및 제6,733,784호는 코팅이 된, 플랫폼-발생 정제에 관련된다. 상기 정제는 삼켰을 때 수화하고 팽창함으로써 코팅을 커버하는 멤브레인이 코어 팽창에 의해 정제의 벨리-밴드 표면(belly-band surface) 주변에서 대부분 파괴되어 코어 정제의 벨리 표면을 수화 및 부식 액에 노출시킨다. 상기 시스템의 단점은 코팅이 벨리-밴드 표면으로부터 항상 신뢰성 있게 제거되는 것은 아니며, 다른 약한 부분에서 파괴될 수 있다는 것이다. 따라서, 노출 표면적이 다양해질 수 있다. 또한, 상기 시스템은 한 시간 반 이상의 방출 시간의 지연을 나타낸다. 많은 형태의 코어가 상기 발명에서 제안되고 있지만 이 중 일부는 정제 제조 과정에서 발생하게 되는 문제가 나타날 수 있다. 또한, 코팅 파괴 후에 노출되는 상기 벨리-밴드 표면은 가장 작은 표면적을 가지며 보다 바람직한 다른 표면들은 노출되지 않게 된다.

발명의 상세한 설명

발명의 목적

[0015] 본 발명의 목적은 시스템이 수성 환경에 접촉하였을 때 시스템의 하나 이상의 예비 선택된 표면으로부터 전체적으로 또는 부분적으로 코팅이 신뢰성 있게 제거되고, 단 추가로 상기 코팅이 적어도 하나의 표면으로부터 제거되지 않는 방식으로 코팅된 경구용 약물 전달 시스템을 고안하는 것이다.

[0016] 본 발명의 목적은 내부에 함유된 활성 성분의 제어된 방출을 제공하도록 고안된 상기 경구용 약물 전달 시스템을 제공하는 것이다.

[0017] 본 발명의 다른 목적은 상기 목적을 달성하면서 제로-오더(zero-order)로 제어된 방출을 제공하는 경구용 약물 방출 시스템을 제공하는 것이다.

[0018] 본 발명의 다른 목적은 내부에 함유된 활성 성분을 코팅으로 보호하고, 또 상기 코팅은 주변의 수성 환경과 접촉할 때 파괴되어 즉시 신속한 활성 성분의 방출을 허용하는 경구용 약물 방출 시스템을 제공하는 것이다.

[0019] 본 발명의 다른 목적은 정의된 pH 값에서 상기 목적을 달성하는 경구용 약물 방출 시스템을 제공하는 것이다.

[0020] 본 발명의 다른 목적은 제조가 용이한 경구용 약물 방출 시스템을 제공하는 것이다.

발명의 요약

[0022] 본 발명은 수성 환경에 접촉할 때 코팅을 제거하도록 하는 신규한 기술을 사용한 코팅된 경구용 약물 전달 시스템을 제공한다. 다양한 구체예가 하기에 요약되어 있다.

[0023] (i) 본 발명의 구체예는 하기를 포함하는 경구용 약물 전달 시스템을 제공한다.

[0024] a. 적어도 하나의 활성 성분 및 약제학적 허용가능한 부형제(excipient)를 포함하는 활성 성분 조성물을 함유한 코어, 및

[0025] b. 상기 코어를 둘러싸는 코팅,

[0026] 이때 상기 약물 전달 시스템은 수성 환경과 접촉하였을 때 시스템의 하나 이상의 예비 선택된 표면으로부터

코팅이 전체적으로 또는 부분적으로 신뢰성 있게 제거되고, 단 추가로 상기 코팅이 적어도 하나의 표면에서는 제거되지 않는 방식으로 고안된다.

[0027] (ii) 본 발명의 구체예는 하기를 포함하는 경구용 약물 전달 시스템을 제공한다.

[0028] a. 적어도 하나의 활성 성분 및 약제학적 허용가능한 부형제를 포함하는 활성 성분 조성물을 함유한 코어, 및

[0029] b. 상기 코어를 둘러싸는 코팅,

이때 상기 경구용 약물 전달 시스템은 코팅된 정제(tablet) 형태이고, 수성 환경과 접촉할 때 하나 이상의 정제(tablet) 표면으로부터 코팅이 부분적으로 또는 전체적으로 제거되는 디자인 형상(design feature)을 포함하며, 또 상기 디자인 형상은 코팅이 부분적으로 또는 전체적으로 제거되도록 요구되는 임의의 정제 표면 또는 표면들을 선택할 수 있고, 단 추가로 상기 코팅이 적어도 하나의 표면에서는 제거되지 않는다.

[0031] (iii) 상기 (ii)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 상기 디자인 형상이 코팅 또는 코어 또는 양자(both)에 포함되는 것이다.

[0032] (iv) 상기 (iii)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 상기 디자인 형상이 정제의 선택된 표면 또는 표면들 상의 코팅이 불완전한(defective) 코팅 및 반응성(reactive) 코팅으로부터 선택되는 것이다.

[0033] (v) 상기 (iii)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 상기 디자인 형상이 정제의 선택된 표면 또는 표면들 상의 코팅이 상기 선택된 표면들 상의 코팅 내에 하나 이상의 통로(passageways)을 포함하는 것이다.

[0034] (vi) 상기 (iii)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 상기 디자인 형상이 코어가 팽창성 조성물 및 반응성 코어 조성물로부터 선택된 조성물을 포함하는 것이다.

[0035] (vii) 상기 (vi)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 상기 디자인 형상이 정제의 하나 이상의 선택된 표면들의 인접한 부근(immediate vicinity) 내에 위치되는 것이다.

[0036] (viii) 상기 (v)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 상기 코팅이 활성 성분에 불투과성이다.

[0037] (ix) 상기 (i)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 상기 활성 성분 조성물이 팽창성 조성물이다.

[0038] (x) 상기 (i)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 상기 코어가 활성 성분 조성물 및 팽창성 조성물을 포함한다.

[0039] (xi) 상기 (x)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 상기 활성 성분 조성물이 하나 이상의 층으로서 존재하고 상기 팽창성 조성물이 하나 이상의 층으로서 존재한다.

[0040] (xii) 상기 (xi)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 다른 층에 존재하는 상기 활성 성분이 동일 또는 상이할 수 있다.

[0041] (xiii) 상기 (i)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 상기 활성 성분 조성물이 방출 제어된 조성물이다.

[0042] (xiv) 상기 (xi)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 제 1 활성 성분 조성물이 급속 방출 조성물이고, 제 1 활성 성분 조성물과 동일한 활성 성분을 함유하는 제 2 활성 성분 조성물이 방출 제어된 조성물이다.

[0043] (xv) 상기 (x)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 상기 팽창성 조성물이 팽창제(swelling agent)를 포함한다.

[0044] (xvi) 상기 (xv)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 상기 팽창제가 팽창성 부형제, 가스 발생제 및 그의 혼합물을 포함하는 군에서 선택된다.

[0045] (xvii) 상기 (x)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 상기 팽창성 조성물이 웍킹제(wicking agents)를 포함한다.

[0046] (xviii) 상기 (x)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 상기 팽창성 조성물이 오스모겐트(osmogens)을 포함한다.

[0047] (xix) 본 발명의 하나의 구체예는 하기를 포함하는 경구용 제어 약물 전달 시스템을 제공한다.

a. 적어도 하나의 활성 성분 및 약제학적 허용가능한 부형제를 포함하는 활성 성분 조성물을 함유한 코어,

- [0049] b. 상기 코어를 둘러싸는 코팅, 및
- [0050] c. 상기 코팅 내의 통로,
- [0051] 이때 상기 경구용 약물 전달 시스템은 수성 환경과 접촉할 때 코팅이 부분적으로 제거되어 부분적으로 노출된 표면으로부터 활성 성분 방출되어 나오도록 하는 방식으로 고안된다.
- [0052] (xx) 본 발명의 하나의 구체예는 하기를 포함하는 경구용 약물 전달 시스템을 제공한다.
- [0053] a. 적어도 하나의 활성 성분 및 약제학적 허용가능한 부형제를 포함하는 활성 성분 조성물을 함유한 코어, 및
- [0054] b. 상기 코어를 둘러싸는 코팅,
- [0055] 이때 상기 경구용 약물 전달 시스템은 단지 한 개의 표면을 갖고, 상기 시스템이 수성 환경과 접촉할 때 코팅이 표면으로부터 부분적으로 제거되는 방식으로 고안된다.
- [0056] (xxi) 본 발명의 하나의 구체예는 하기를 포함하는 경구용 약물 전달 시스템을 제공한다.
- [0057] a. 적어도 하나의 활성 성분 및 약제학적 허용가능한 부형제를 포함하는 활성 성분 조성물을 함유한 코어, 및
- [0058] b. 상기 코어를 둘러싸는 코팅,
- [0059] 이때 상기 경구용 약물 전달 시스템은 적어도 두 개의 표면을 갖고, 상기 경구용 약물 시스템이 수성 환경과 접촉할 때 코팅이 하나의 표면으로부터 부분적으로 제거되고, 또 최소 표면적을 갖는 것과 다른 표면으로부터 코팅이 제거되는 방식으로 고안된다.
- [0060] (xxii) 상기 (i)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 경구용 약물 전달 시스템이 수성 환경에 접촉한 이후 실질적인 지연 없이 약물 방출이 개시된다.
- [0061] (xxiii) 상기 (i)에 개시된 바와 같은 본 발명의 하나의 구체예는 pH-의존성 중합체로 된 외부 코팅을 추가로 포함한다.
- [0062] (xxiv) 본 발명의 하나의 구체예는 하기를 포함하는 경구용 약물 전달 시스템을 제공함으로써 그의 환경으로부터 활성 성분을 분리하는 방법을 제공한다.
- [0063] a. 적어도 하나의 활성 성분 및 약제학적 허용가능한 부형제를 포함하는 활성 성분 조성물을 함유한 코어, 및
- [0064] b. 상기 코어를 둘러싸는 코팅,
- [0065] 이때 상기 시스템은 수성 환경에 접촉할 때 코팅이 파괴되어 활성 성분이 즉시 신속하게 방출되는 디자인 형상을 갖는다.

실시예

- [0117] 실시예 1
- [0118] 메토프롤롤 숙시네이트(metoprolol succinate)을 포함하는 경구용 약물 전달 시스템을 하기 표 1에 개시된 바와 같이 본 발명에 따라 실시하여 수득하였다.

표 1

성분	양(mg/정제)			
	I	II	III	IV
제 1 층				
메토프롤롤 숙시네이트	35.625	47.5	47.5	47.5
히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC K15M)	15.0	20.0	-	-
히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC K100M)	-	-	20.0	-
폴리비닐파롤리돈(PVP K30)	7.5	10.0	10.0	10.4
락티톨 모노하이드레이트	15.0	20.0	20.0	-
미세결정성 셀룰로오스	-	-	-	44.5
히드록시프로필 메틸셀룰로오스 (HPMC E50LV))	-	-	-	10.0

소듐 스타치 글리콜레이트	15.0	20.0	20.0	-
콜로이드 실리콘 디옥시드	0.375	0.5	0.5	1.2
활석	1.125	1.5	1.5	1.7
마그네슘 스테아레이트	1.125	1.5	1.5	1.7
Aquacoat ECD 30(고체)	-	-	-	18.0
제 2 층				
메토프롤롤 숙시네이트	11.875	-	-	-
규화 미세결정성 셀룰로오스 (Prosolv SMCC 90)	20.0	34.32	34.32	34.32
크로스포비돈	-	12.18	12.18	12.18
콜로이드 실리콘 디옥시드	0.75	1.22	1.22	1.22
소듐 비카보네이트	4.0	-	-	-
Eudragit L-100-55	12.0	-	-	-
만니톨 SD 200	20.0	-	-	-
소듐 라우릴 술페이트	0.375	0.48	0.48	0.48
마그네슘 스테아레이트	2.0	0.5	0.5	0.5
활석	2.0	0.12	0.12	0.12
착색제	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
코팅				
에틸 셀룰로오스(수분산액) Aquacoat® ECD 30)	코어의 8중 량% 중량 증 가로 코팅	코어의 15중 량% 중량 증 가로 코팅	코어의 15중량% 중량 증가로 코 팅	코어의 15중량 % 중량 증가로 코팅
디부틸 세바케이트 트리에틸 시트레이트				

[0121] 제형 I, II, III 및 IV의 경구용 약물 전달 시스템을 하기와 같이 수행하여 수득하였다. 메토프롤롤 숙시네이트(Metoprolol succinate), HPMC, 락ти톨 모노하이드레이트(lactitol monohydrate) 및 포비돈(povidone) K-30을 ASTM(American Society for Testing and Materials) sieve # 40에 통과시키고 적절하게 혼합하였다. 이렇게 수득한 혼합물을 정제수를 이용하여 적당한 종말점(end-point)에서 과립화하고, 이렇게 수득한 과립제를 약 1-2%의 수분 함량으로 건조하였다. 건조된 과립제를 적당하게 밀링하고 소듐 스타치 글리콜레이트(sodium starch glycolate), 콜로이드 실리콘 디옥시드(colloidal silicon dioxide), 활석 및 마그네슘 스테아레이트의 혼합물로 윤택화시켜 제 1 층을 위한 배합물을 수득하였다.

[0122] 규화(Silicified) 미세결정성 셀룰로오스(microcrystalline cellulose), 크로스포비돈, 소듐 라우릴 술페이트 및 적당한 착색제(color)를 ASTM sieve # 40에 통과시키고 적당하게 혼합하였다. 이렇게 수득한 배합물을 콜로이드 실리콘 디옥시드 및 마그네슘 스테아레이트(먼저 ASTM sieve # 60을 통과시킴)로 된 혼합물로 윤택화시켰다. 제형 I의 시스템의 경우, 상기 배합물은 메토프롤롤 숙시네이트(metoprolol succinate), Eudragit L-100-55, 소듐 비카보네이트(sodium bicarbonate) 및 만니톨을 상기에서 언급한 함량으로 포함한다.

[0123] 상기 두 개의 제제물을 2층(bilayer) 정제가 되도록 압축하고 에틸 셀룰로오스로 된 수분산액으로 코팅하여 적당한 중량의 수득물을 얻었다. 이어서 정제의 하나의 면에 구멍을 내었다.

[0124] 이렇게 수득한 정제에 대하여 용해 테스트를 하였다. 미국 파마코포아 용해 기구(United States Pharmacopoeia dissolution apparatus), type II를 사용하고, 100rpm에서 용해 매질로서 500ml의 0.01N HC1을 사용하여 제형 I의 정제를 테스트하였다. 제형 II, III 및 IV의 정제는 미국 파마코포아 용해 기구(United States Pharmacopoeia dissolution apparatus), type II를 사용하고, 50rpm에서 용해 매질로서 500ml의 pH 6.8 버퍼를 사용하여 테스트하였다. 용해 테스트 결과를 하기 표 2에 기록하였다.

표 2

시간(시)	약물 방출 %			
	제형 I	제형 II	제형 III	제형 IV
0.25	18	-	-	-
0.5	21	-	-	-
1.0	24	6	5	8
2.0	31	12	11	13

4.0	51	24	21	23
8.0.	84	46	39	37
12.0	96	64	55	49
16.0	-	84	71	58
20.0	-	99	85	67

[0127] 4가지 모두 방출 제어된 층으로부터의 방출은 제로-오더(zero-order), 즉 시간에 대하여 선형(제형 I, II III 및 IV 각각에 대하여 회귀계수(regression co-efficient) r^2 는 0.9697, 0.9959, 0.9966 및 0.9816임)이었다.

[0128] 실시예 2

[0129] 브프로피온 염산(bupropion hydrochloride)의 방출 제어된 약제학적 조성물이 하기 표 3에 도시된 바와 같이 본 발명에 따라 수득되었다.

[0130] 표 3

성분	양(mg/정제)	중량%
제 1 층		
브프로피온 염산	150.0	37.5
히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC K100M Premium)	20.00	5.0
락토오스 언하이드로스(DCL 21)	177.0	44.25
폴리비닐파리돈 (PVP K-30)	13.0	3.25
콜로이드 실리콘 디옥시드	4.0	1.00
스테아르산	12.0	3.00
활석	4.00	1.00
소듐 스타치 글리콜레이트	20.00	5.0
제 2 층		
규화 미세결정성 셀룰로오스(Prosolve SMCC 90)	205.0	70.7
크로스포비돈	72.5	25.0
콜로이드 실리콘 디옥시드	7.2	2.5
소듐 라우릴 술페이트	2.90	1.0
마그네슘 스테아레이트	2.4	0.83
착색제	q.s.	
코팅		
에틸 셀룰로오스(수분산액 Aquacoat®)	코어 정제의 14중량%로 코팅	
디부틸 세바케이트		

[0132] 브프로피온 염산(Bupropion hydrochloride), HPMC K100M 락토오스 언하이드로스(lactose anhydrous), PVP K-30 및 콜로이드 실리콘 디옥시드를 ASTM sieve # 40에 통과시키고 전체적으로 혼합하였다. 스테아르산 및 활석을 ASTM sieve # 60에 통과시키고 상기 배합물을 혼합하여 제 1 층 조성물을 수득하였다.

[0133] 프로솔브(Prosolv) SMCC 90, 콜로이드 실리콘 디옥시드, 소듐 라우릴 술페이트, 크로스포비돈 및 착색제를 ASTM sieve #40에 통과시키고 전체적으로 혼합하여 배합물을 수득하였다. 상기 배합물을 마그네슘 스테아레이트로 윤택화시켜서 제 2 층 조성물을 수득하였다.

[0134] 상기 두 개의 조성물을 표준 오목 천공기(standard concave punches)를 이용하여 압착하여 2층(bilayer) 정제를 수득하였다. 상기 압착된 정제를 코어의 약 14중량% 중량 증가로 코팅 조성물을 이용하여 코팅하였다. 제 2 층 즉, 브프로피온 염산(bupropion hydrochloride)이 없는 층을 함유하는 정제의 한 면에 구멍을 내었다.

[0135] 이렇게 수득한 정제를 미국 파마코포아 용해 기구(United States Pharmacopoeia dissolution apparatus), type II를 이용하고, 50rpm에서 용해 매질로서 900ml의 물을 이용하여 용해 테스트하였다. 상기 용해 테스트 결과를 하기 표 4에 정리하였다. 방출은 제로-오더, 즉 시간에 따라 선형(regression co-efficient r^2 =

0.97)이었다.

[0136] 표 4

[0137]

시간(시)	약물 방출 %
1	6
2	13
3	18
4	22
6	31
8	37
10	43
12	49
16	56
20	67
24	74

[0138] 실시예 3

[0139]

옥시부티닌 클로라이드(oxybutynin chloride)의 방출 제어된 약제학적 조성물이 하기 표 5에 도시된 바와 같이 본 발명에 따라 수득되었다.

[0140] 표 5

[0141]

성분	양(mg/정제)	중량%
제 1 층		
옥시부티닌 클로라이드	3.75	5.36
규화 미세결정성 셀룰로오스(Prosolv SMCC 90)	46.64	66.62
콜로이드 실리콘 디옥시드	1.65	2.35
크로스포비돈	16.56	23.65
소듐 라우릴 슬레이트	0.66	0.94
착색제	0.198	0.28
마그네슘 스테아레이트	0.53	0.76
제 2 층		
옥시부티닌 클로라이드	7.50	6.0
히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC K4M)	20.0	16.0
락ти톨 모노하이드레이트	40.0	32.0
시트르산, 언하이드로스	2.50	2.0
미세결정성 셀룰로오스(Avicel PH 102)	33.0	26.4
소듐 스타치 글리콜레이트	20.0	16.0
활석	1.00	0.8
마그네슘 스테아레이트	1.0	0.8
코팅		
에틸 셀룰로오스(수분산액 Aquacoat®)	코어 정제의 약 14중량%로 코팅	
디부틸 세바케이트		
트리에틸 시트레이트		

[0142]

상기 2층 정제는 하기와 같이 수행하여 제조하였다. 옥시부티닌 클로라이드(Oxybutynin chloride)를 프로솔브(Prosolv) SMCC 90, 콜로이드 실리콘 디옥시드, 크로스포비돈, 소듐 라우릴 슬레이트, 착색제 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합하여 제 1 층 조성물을 수득하였다. 제 2 층 조성물은 옥시부티닌 클로라이드, HPMC K4M, 락ти톨 모노하이드레이트 및 시트르산의 혼합물을 함께 배합함으로써 수득하였다. 상기 혼합물을 정제수를 이용하여 과립화하고, 이렇게 얻어진 상기 과립제를 미세결정성 셀룰로오스, 소듐 스타치 글리콜레이트(sodium starch glycolate), 활석 및 마그네슘 스테아레이트의 혼합물로 윤택화시켰다. 상기 제 1 및 제 2 층 조성물을 압착하여 2층 정제를 수득한 후 아쿠아코트(aquacoat), 디부틸 세바케이트 및 트리에틸 시트레이트를 포함

하는 코팅 조성물로 코어 정제의 약 14중량% 중량 증가로 코팅하였다.

[0143] 이렇게 수득한 정제를 미국 파마코포아 용해 기구, type II를 이용하고, 100rpm에서 용해 매질로서 pH 4.5의 900ml의 베퍼를 이용하여 용해 테스트하였다. 상기 용해 테스트 결과를 하기 표 6에 정리하였다. 방출은 제로-오더, 즉 시간에 따라 선형(회귀 계수 $r^2 = 0.9904$)이었다.

표 6

[0145]

시간(시)	약물 방출 %
0.5	25
1	30
2	34
4	41
6	46
8	51
12	61
16	69
20	77
24	83

[0146]

실시예 4

[0147]

옥시부티닌 클로라이드(oxybutynin chloride)을 포함하는 3층(trilayered) 경구용 약물 전달 시스템을 하기 표 7에 따라 실시하여 수득하였다.

표 7

[0149]

성분	양(mg/정제)	중량%
제 1 층		
옥시부티닌 클로라이드	3.75	5.36
규화 미세결정성 셀룰로오스(Prosolv SMCC 90)	46.64	66.62
콜로이드 실리콘 디옥시드	1.65	2.35
크로스포비돈	16.56	23.65
소듐 라우릴 숤페이트	0.66	0.94
착색제	0.198	0.28
마그네슘 스테아레이트	0.53	0.76
제 2 층		
옥시부티닌 클로라이드	7.50	6.0
히드록시프로필 메틸셀룰로오스(HPMC K4M)	20.0	16.0
락타톨 모노하이드레이트	40.0	32.0
시트르산, 언하이드로스	2.50	2.0
미세결정성 셀룰로오스(Avicel PH 102)	33.0	26.4
소듐 스타치 글리콜레이트	20.0	16.0
활석	1.00	0.8
마그네슘 스테아레이트	1.0	0.8
제 3 층		
옥시부티닌 클로라이드	3.75	5.36
규화 미세결정성 셀룰로오스(Prosolv SMCC 90)	46.64	66.62
콜로이드 실리콘 디옥시드	1.65	2.35
크로스포비돈	16.56	23.65
소듐 라우릴 숤페이트	0.66	0.94
착색제	0.198	0.28
마그네슘 스테아레이트	0.53	0.76
코팅		
에틸 셀룰로오스(수분산액 Aquacoat®)		코어 정제의
디부틸 세바케이트		약 14중량%로 코팅
트리에틸 시트레이트		

[0150] 상기 세 개의 층은 상기 실시예와 같이 실시하여 수득하고, 압착하여 코어를 만든 후 코팅 용액을 이용하여 코어 중량의 약 14중량% 중량 증가로 코팅하였다. 상기 정제의 하나의 평면상에 크기 400미크론(micron)의 구멍을 내었다.

[0151] 이렇게 수득한 상기 3층 정제는 미국 파마코포아 용해 기구, type II를 이용하고, 100rpm에서 용해 매질로서 pH 4.5의 900m1의 버퍼를 이용하여 용해 테스트하였다. 상기 용해 테스트 결과를 하기 표 8에 정리하였다.

[0152] 표 8

[0153]

시간(시)	약물 방출 %
0.5	28
1	36
2	51
4	63
6	70
8	73
12	78
16	82
20	86
24	88

[0154] 본 발명은 특정 구체예에 의하여 설명되었지만 이는 단지 설명을 위한 것으로 본 발명의 사상 및 범위를 한정하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

도면의 간단한 설명

[0066] 도 1은 코팅이 통로를 갖는 본 발명의 경구용 약물 전달 시스템의 구체예에 대한 개략도(diagrammatic representation)이다. 도 1(a)는 통로(3)를 갖는 코팅(2)에 의해 둘러싸이고 활성 성분 조성물을 함유한 코어(1)을 포함하는 본 발명의 경구용 약물 전달 시스템의 구체예에 대한 개략도이다.

[0067] 도 1(b)는 통로(3)를 갖는 코팅(2)에 의해 둘러싸이고, 활성 성분 조성물(4) 및 팽창성 조성물(5)을 함유한 코어를 포함하는 본 발명의 개략도이다.

[0068] 도 1(c)는 활성 성분 조성물(4) 및 상기 활성 성분 조성물의 양쪽 면에 두 개의 팽창성 조성물(5)을 포함하여 3층(trilayered) 코어를 형성하고, 상기 코어가 통로(3)를 갖는 코팅(2)에 의해 둘러싸인 코어를 포함한 본 발명의 개략도이다. 상기 팽창성 조성물은 활성 성분을 포함하거나 또는 포함하지 않을 수 있다.

[0069] 도 2는 코팅이 통로를 포함하지 않는 본 발명의 구체예에 대한 개략도이다. 도 2(a)는 코팅(2)에 의해 둘러싸인 활성 성분 조성물(1)을 함유하는 코어를 포함한 본 발명의 구체예에 대한 개략도이다.

[0070] 도 2(b)는 코팅(2)에 의해 둘러싸이고, 활성 성분 조성물(4) 및 팽창성 조성물(5)을 함유하는 코어를 포함하는 본 발명의 구체예에 대한 개략도이다.

[0071] 도 2(c)는 활성 성분 조성물(4) 및 상기 활성 성분 조성물의 양쪽 면에 두 개의 팽창성 조성물(5)을 포함하여 3층 코어를 형성하고, 상기 코어가 코팅(2)에 의해 둘러싸인 코어를 포함하는 본 발명의 구체예에 대한 개략도이다. 상기 팽창성 조성물은 활성 성분을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다.

[0072] 본 발명의 경구용 약물 전달 시스템의 추가 구체예는 본 명세서에 모두 개시된 것은 아니다. 예를 들어, 도 1 및 도 2에 도시된 임의의 시스템이 pH-의존성 중합체로 된 외부 코팅에 의해 더 코팅될 수 있는 추가의 구체예는 본 명세서에 도시되어 있지 않다.

[0073] 도 3은 실시예 1의 제형 I, II, III 및 IV로부터 시간에 대한 약물 방출 %(메토프롤롤, metoprolol)를 나타내

는 그래프이다.

[0074] 도 4는 실시예 2의 제형으로부터 시간에 대한 약물 방출 %(브프로피온, buproion)를 나타내는 그래프이다.

[0075] 도 5는 실시예 3 및 4의 제형으로부터 시간에 대한 약물 방출 %(옥시부티닌, oxybutynin)을 나타내는 그래프이다.

[0076] 본 명세서에 개시된 임의의 구체예는 설명을 위한 것으로 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니다.

발명의 상세한 설명

[0078] 본 발명은 하기를 포함하는 경구용 약물 전달 시스템을 제공한다.

[0079] (a) 적어도 하나의 활성 성분 및 약제학적 허용가능한 부형제를 포함하는 활성 성분 조성물을 포함한 코어, 및

[0080] (b) 상기 코어를 둘러싸는 코팅,

[0081] 이때 상기 약물 전달 시스템은 수성 환경과 접촉하였을 때 시스템의 하나 이상의 예비 선택된 표면으로부터 코팅이 전체적으로 또는 부분적으로 신뢰성 있게 제거되고, 단 추가로 상기 코팅이 적어도 하나의 표면에서는 제거되지 않는 방식으로 고안된다.

따라서, 상기 코팅은 상기 시스템으로부터 부분적으로 제거되지만 하나 이상의 예비 선택된 표면으로부터 전체적으로 또는 부분적으로 제거될 수 있다. 이하에서, 표면으로부터 코팅이 제거되는 것으로 기재되지 않는 한 "부분적인 코팅의 제거"라는 용어는 시스템으로부터 부분적으로 제거된다는 것을 의미한다.

[0082] 본 명세서에 사용되는 용어 "신뢰성 있게(reliably)"는 코팅이 예비선택된 표면으로부터 제거되고 코팅 내의 다른 비선택된 약점에서는 파괴되지 않는 것을 의미한다. 반대로, 국제 공개 WO 02/080887호에 따른 종래 기술에 의한 시스템은 미리 정해진 시간에 따라 신뢰성 있게 시스템의 개구가 발생되지만 그 파괴되는 표면은 예상할 수 없다; 본 명세서에서 "신뢰성 있게"라는 용어는 하나 이상의 예비선택된 표면으로부터 코팅이 제거되는 것을 의미한다. 또 반대로 미국특허 제6,720,005호 및 제6,733,784호에 개시된 종래 기술에 의한 시스템은 단지 벨리-밴드 면적(belly-band area) 주위에서 "대부분" 파괴되며 임의의 표면에 대한 예비 선택은 허용되지 않는다.

보다 구체적으로, 본 발명은 하기를 포함하는 경구용 약물 전달 시스템을 제공한다.

삭제

[0084] (a) 적어도 하나의 활성 성분 및 약제학적 허용가능한 부형제를 포함하는 활성 성분 조성물을 포함한 코어, 및

[0085] (b) 상기 코어를 둘러싸는 코팅,

[0086] 이때 경구용 약물 전달 시스템은 코팅된 정제(tablet) 형태이고, 수성 환경과 접촉할 때 하나 이상의 정제(tablet) 표면으로부터 코팅이 부분적으로 또는 전체적으로 제거되는 디자인 형상을 포함하며, 또 상기 디자인 형상은 코팅이 부분적으로 또는 전체적으로 제거되도록 요구되는 임의의 정제 표면 또는 표면들을 선택할 수 있고, 단 추가로 상기 코팅이 적어도 하나의 표면에서는 제거되지 않는다.

[0087] 본 발명의 경구용 약물 전달 시스템은 수성 환경과 접촉할 때 코팅이 예비 선택된 표면 또는 표면들로부터 전체적으로 또는 부분적으로 제거되고 또한 적어도 하나의 표면에서는 제거되지 않도록 고안된다. 코팅의 부분적 제거는 코팅, 코어 또는 양자(both)의 디자인 형상이나 그 상호작용 방법에 따라 영향을 받는다. 예를 들어, 상기 시스템은 코팅이 시스템의 하나의 표면으로부터 용해될 수 있거나 또는 용해되지만 시스템의 다른 표면들로부터는 용해되지 않음으로써 시스템에서 부분적으로 제거되도록 고안될 수 있다. 대안으로, 상기 경구용 약물 전달 시스템은 수성 환경과 접촉할 때 시스템의 하나 이상의 예비 선택된 표면들로부터 코팅이 전체적으로 또는 부분적으로 파괴되거나 또는 제거되도록 고안될 수 있다. 본 명세서에서 "불완전한 코팅(defective coating)"이란 결점(weakness)으로 인해 쉽게 파괴될 수 있는 코팅을 지칭한다. 상기 예비 선택된 표면에서의 불완전한 코팅은 기계적, 화학적, 전기적 방법이나 방사(radiation)에 의해 코팅에 결점을 형성하거나 또는 예비 선택된 표면 또는 표면들 상에 깨지기 쉬운 코팅, 또는 얇은 코팅, 또는 깨지기 쉽고 얇은 코팅이나 다공성 코팅을 고안함으로써 형성될 수 있다. 또한, 상기 결함(defect)은 수성 환경에 접촉할 때 코팅

성분의 침출(leaching)에 의해 예비 선택된 표면상에 신속하게 형성될 수 있다. 상기 결함은 만입되거나 찢어지거나 절단되거나 또는 에칭된 것과 같은 명백한 결함 형태로 형성될 있으며, 코팅의 외부 표면으로부터의 개시는 코팅을 지나 부분적으로만 통과하거나 또는 코팅의 내부표면까지 완전하게 통과함으로써 통로를 형성할 수 있다. 상기 코어는 예비 선택된 표면 부근(vicinity)에서 팽창성 또는 반응성 조성물을 갖도록 고안될 수 있다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 상기 코어는 팽창성이고, 상기 코팅은 활성 성분에 대하여 불투파성이며 통로를 갖는다. 수성 환경에 접촉하였을 때, 물이 통로를 통해 통과하고, 코어가 팽창하며 하나 이상의 통로를 갖는 선택된 표면 또는 표면들에서 코팅이 파괴된다. 반응성 조성물은 활성 조성물로부터 방출된 성분의 존재 하에서 코팅에 대하여 반응성을 가지며, 상기 부근에서의 코팅은 용해, 붕괴(disintegrates) 또는 약화된다.

[0088] 본 발명의 경구용 약물 전달 시스템의 코어를 둘러싸는 코팅은 바람직하게는 활성 성분에 불투파성이 있고, 통로를 갖는다. 통로를 갖는 코팅의 바람직한 구체예에서, 상기 코팅은 에틸 셀룰로오스, 소수성(hydrophobic) 메타크릴산 유도체 등 및 그의 혼합물로부터 선택될 수 있는 수-불용성 중합체로 구성된다. 이어서, 예비 선택된 코팅의 하나 이상의 표면이 기계적 또는 레이저-드릴링에 의해 통로가 제공되며 이것은 코어가 코팅을 부분적으로 제거하도록 함으로써 코어의 일부가 노출되어 내부에 함유된 활성 성분이 방출되도록 한다. 코팅이 통로를 갖는 본 발명의 보다 바람직한 구체예에서, 경구용 약물 전달 시스템은 정제(tablet) 형태이다. 상기 코팅에서 통로는 정제의 하나 이상의 예비 선택된 표면에 제공되어 주변 환경으로부터 물이 그 통로를 통해 진입할 때 코어가 예비 선택된 표면들로부터 코팅을 부분적으로 제거하도록 함으로써 활성 성분을 방출하도록 정의된 표면적을 노출시킨다. 바람직한 구체예에서, 상기 코어는 코팅에 대하여 팽창성 또는 반응성인 성분을 갖는다.

[0089] 본 발명의 구체예에서 하기를 포함하는 경구용 약물 전달 시스템이 제공된다.

[0090] a. 적어도 하나의 활성 성분 및 약제학적 허용가능한 부형제를 포함하는 활성 성분 조성물을 함유한 코어, 및

[0091] b. 상기 코어를 둘러싸는 코팅,

[0092] 이때 상기 경구용 약물 전달 시스템은 적어도 두 개의 표면을 갖고, 상기 경구용 약물 시스템이 수성 환경과 접촉할 때 코팅이 하나의 표면으로부터 전체적으로 또는 부분적으로 제거되고, 또 최소 표면적을 갖는 것과 다른 표면으로부터 코팅이 제거되는 방식으로 고안된다. 본 발명의 상기 경구용 약물 전달 시스템은 코팅이 제거되는 표면을 선택함에 있어서 유연성을 제공하지 않고 일반적으로 낮은 표면적을 갖는 표면이 노출되는 종래 기술의 시스템 보다 유리하다.

[0093] 본 발명의 특이적인 구체예는 또한 경구용 약물 전달 시스템이 수성 환경과 접촉한 후 실질적인 지연 없이 약물을 방출하는 상기 경구용 약물 전달 시스템을 제공한다. 본 명세서에서 용어 "실질적인 지연 없이(without a substantial delay)"는 활성 성분 방출이 본 발명의 제어된 약물 방출 시스템으로부터 코어가 수성 환경에 접촉할 때로부터 0 내지 60분, 바람직하게는 0 내지 20분, 가장 바람직하게는 0 내지 5분 내에 개시되는 것을 의미한다.

[0094] 본 발명의 하나의 구체예에서, 상기 활성 성분 조성물은 적어도 하나의 활성 성분 및 팽창제를 포함하는 팽창성 조성물이다. 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 코어는 하나 이상의 층에 존재할 수 있는 활성 성분 조성물 및 팽창성 조성물을 포함한다. 이러한 층에 존재하는 활성 성분은 동일 또는 상이할 수 있다.

[0095] 본 발명의 하나의 구체예에서, 상기 활성 성분은 하기를 포함하는 경구용 약물 전달 시스템을 제공함으로써 그의 환경으로부터 분리된다.

[0096] a. 활성 성분 및 약제학적 허용가능한 부형제를 포함하는 코어, 및

[0097] b. 코어를 둘러싸는 코팅,

[0098] 이때 상기 시스템은 수성 환경과 접촉할 때, 코팅이 빠르고 신속하게 파괴되어 활성 성분을 방출하도록 하는 디자인 형상을 갖는다. 그러한 시스템은 맷이 쓰거나 또는 점막 표면(mucosal surface)을 자극하는 활성 성분에 유용하다. 또한, 상기 시스템은 주변 환경으로부터 유체와 접촉하여 변질되는 것을 방지할 필요가 있는 활성 성분에 유용하다.

[0099] 코팅의 부분적 제거는 또한 코어 내에 가스 발생제를 함유하는 조성물을 포함함으로써 영향을 받을 수 있는데 즉, 코팅이 수성 환경과 접촉할 때 가스 발생제가 가스를 발생시키고, 그에 따른 압력이 코팅을 부분적으로 제거시킨다. 바람직하게는, 상기 팽창성 조성물은 팽창성 부형제 및 가스 발생제의 혼합물을 포함할 수 있으

며, 상기 혼합물은 코팅을 제거하고 또 실질적인 지연 없이 방출을 개시하거나 또는 미리 결정된 기간 동안 지연시키도록 선택된 성분의 종류 및 양을 갖도록 고안된다.

[0100] 본 발명의 경구용 약물 전달 시스템에 사용되는 상기 팽창성 조성물은 팽창성 부형제, 가스 발생제 및 그의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있는 팽창제를 포함한다. 상기 팽창제는 일반적으로 팽창성 조성물의 약 0.5중량% 내지 약 95중량%의 양으로 사용된다. 사용될 수 있는 팽창성 부형제는 크로스포비돈과 같은 비닐피롤리돈 중합체; 카르복시알킬 셀룰로오스, 가교된 카르복시알킬셀룰로오스 및 그의 알칼리염과 같은 셀룰로오스 및 셀룰로오스 유도체; 소듐 스타치 글리콜레이트(sodium starch glycolate), 스타치 및 스타치 유도체, 수지 및 그의 혼합물로부터 선택된 고팽창성 부형제이다. 상기 고팽창성 부형제는 팽창성 조성물의 약 2중량% 내지 35중량%의 양으로 사용되는 것이 바람직하다. 상기 팽창성 부형제는 적당하게(moderately) 팽창가능한 부형제가 사용될 수 있고, 팽창성 조성물의 약 5중량% 내지 70중량%, 바람직하게는 팽창성 조성물의 약 50중량% 내지 70중량%의 양으로 사용될 수 있다. 본 발명에 사용될 수 있는 가스 발생제는 칼슘 카보네이트와 같은 카보네이트, 소듐 또는 포타슘 비카보네이트와 같은 비카보네이트, 소듐 술파이드, 소듐 비술파이드 또는 소듐 메타비술파이드와 같은 술파이드 등을 포함한다. 이러한 염은 단독으로 또는 가스 발생 커플(gas generating couple)과 같은 산 원료(acid source)와 함께 사용될 수 있다. 상기 산 원료는 식용 유기산, 상기 식용 유기산의 염, 아크릴레이트 중합체와 같은 산 성분(acidic components) 또는 그의 혼합물을 예로 들 수 있다. 사용될 수 있는 유기산의 예로는 시트르산, 말산, 숙신산, 타르타르산, 푸마르산, 말레산, 아스코르브산, 글라탐산, 그의 염 및 그의 혼합물을 들 수 있다.

[0101] 상기 팽창성 조성물은 추가로 웍킹제(wicking agent)를 팽창성 조성물의 약 0.5중량% 내지 약 10중량%의 양으로 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 웍킹제의 예로는 콜로이드 실리콘 디옥시드(colloidal silicon dioxide), 카올린, 티타늄 디옥시드, 품드 실리콘 디옥시드(fumed silicon dioxide), 알루미나, 니아신아미드(niacinamide), 소듐 라우릴 술파이트(sodium lauryl sulfate), 저분자량 폴리비닐피롤리돈, m-페롤, 벤토나이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 폴리에스테르, 폴리에틸렌을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는 본 발명의 약제학적 조성물에 사용되는 웍킹제는 셀룰로오스 유도체, 콜로이드 실리콘 디옥시드 및 그의 혼합물을 포함한다.

[0102] 상기 팽창성 조성물은 또한 팽창성 조성물의 약 0.5중량% 내지 10중량% 범위의 오스모젠트(osmogent)를 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 오스모젠틱의 예로는 마그네슘 클로라이드 또는 마그네슘 술파이트, 리튬, 소듐 또는 포타슘 클로라이드, 리튬, 소듐 또는 포타슘 하이드로젠 포스페이트, 리튬, 소듐 또는 포타슘 디하이드로젠 포스페이트와 같은 무기염; 소듐 또는 포타슘 아세테이트, 마그네슘 숙시네이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 시트레이트 또는 소듐 아스코르베이트와 같은 유기산염; 만니톨, 소르비톨, 아라비노즈, 리보스, 크실로스, 글루코스, 프럭토스, 만노스, 갈락토스, 수크로스, 말토오스, 락토오스, 라피노즈(raffinose)와 같은 카보하이드레이트; 글리신, 류신, 알라닌 또는 메티오닌과 같은 수용성 아미노산; 우레아 등; 약 20,000 내지 5,000,000의 분자량을 갖는 폴리(히드록시알킬 메타크릴레이트); 약 10,000 내지 360,000의 분자량을 갖는 폴리(비닐피롤리돈); 낮은 아세테이트 함량을 갖고 글리옥살(glyoxal), 포름알데히드, 글루타알데히드(glutaraldehyde)와 약하게 가교되며 2,000 내지 30,000의 중합도를 갖는 폴리(비닐 알코올); 10,000 내지 7,800,000의 분자량을 갖는 폴리(에틸렌 옥시드); 카르복시폴리메틸렌 또는 카르복시비닐 중합체로 알려진 산성 카르복시 중합체, 상표명 Carbopol® 하에 시판되고 폴리알킬수크로스와 약하게 가교된 아크릴산으로 구성된 중합체, 소듐 산성 카르복시비닐 하이드로겔 및 포타슘 산성 카르복시비닐 하이드로겔을 포함한 분자량 200,000 to 6,000,000을 갖는 산성 카르복시 중합체; Cyanamer® 폴리아크릴아미드로 이루어진 군에서 선택된 오스모중합체(osmopolymers) 등 및 그의 혼합물을 포함하지만 이에 한정되는 것은 아니다.

[0103] 본 발명의 하나의 구체예에서, 상기 코어를 둘러싸는 코팅은 본질적으로 반투과성(semipermeable)이며 셀룰로오스 아세테이트, 에틸 아세테이트 등과 같은 셀룰로오스 유도체 형 수불용성 시약과 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 그의 혼합물로부터 선택된 충분한 양의 하나 이상의 수용성 중합체와 혼합함으로써 수득할 수 있으며, 반투과성 코팅의 물성이 개질됨으로써 수성 환경과 접촉할 때 코팅이 부분적으로 제거되도록 한다. 상기 코팅은 통로를 갖지 않는다. 본 명세서에서 "반투과성(semipermeable)"이라는 용어는 물 또는 이온에는 투과성을 가지지만 활성 성분에는 투과성을 갖지 않는 코팅을 의미한다. 자연적으로 반투과성 코팅은 주변 환경으로부터 물을 시스템 안으로 진입시킴으로써 코어가 코팅을 부분적으로 제거하도록 하여 정의된 표면적을 노출시켜 활성 성분이 방출되도록 한다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 수용성 중합체와 수불용성 중합체의 혼합물이 코팅을 얻는데 사용될 수 있다. 예를 들어, 에틸셀룰로오스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로오스의 혼합물, 또는 에틸

셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈의 혼합물이 코팅을 얻는데 사용된다. 코팅이 통로를 갖지 않는 구체예에서, 상기 경구용 약물 전달 시스템은 코어의 약 2중량% 내지 6.5중량% 범위의 중량 증가로 코팅됨으로써 활성 성분이 실질적인 지연 없이 방출되도록 하거나 또는 시스템 내로 프로그래밍된 방출 지연을 갖도록 고안하기 위해 높은 퍼센티지로 코팅될 수 있다. 실질적인 지연 없이 방출될 때는 코팅이 통로를 갖는 것이 바람직하다. 이러한 구체예에서 실질적인 지연 없는 방출을 보다 용이하게 얻을 수 있으며 넓은 범위의 코팅 중량이 사용될 수 있다.

[0104] 본 발명의 구체예에서, 상기 코어는 적어도 하나의 활성 성분 및 약제학적 허용가능한 부형제를 함유한 활성 성분 조성물을 포함한다. 본 발명의 다른 구체예에서 상기 활성 성분 조성물은 적어도 하나의 활성 성분 및 팽창제를 포함하는 팽창성 조성물이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서 상기 코어는 활성 성분 조성물 및 팽창성 조성물을 포함하며 양자가 하나 이상의 층에 존재할 수 있다. 이러한 층에 존재하는 활성 성분은 동일하거나 또는 상이할 수 있다. 이러한 구체예는 각각 코어를 둘러싸는 코팅으로서 사실상 반투과성이며 통로를 갖지 않는 코팅을 포함한다.

[0105] 본 발명의 경구용 약물 전달 시스템은 내부에 함유된 활성 성분을 제어된 방식으로 방출하도록 고안될 수 있으며 또는 코팅되지 않은 통상의 도시지 제형과 유사하게 즉시 신속하게 약물을 방출하도록 하면서도 바람직한 코팅의 보호를 제공하도록 고안될 수 있다. 따라서, 상기 경구용 약물 전달 시스템의 코어는 코어로부터 활성 성분의 방출 속도를 결정하는 약제학적 허용가능한 부형제를 포함한다. 상기 약제학적 부형제는 활성 성분에 대한 통상적인 방출, 또는 제어된 방출, 바람직하게는 제오-오더 방출을 제공하도록 선택된다.

[0106] 본 발명의 하나의 구체예에서, 상기 경구용 약물 전달 시스템은 제어된 방식으로 활성 성분을 방출하도록 고안된다. 따라서, 상기 활성 성분 조성물은 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 및 소듐 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 친수성 중합체; 에틸 셀룰로오스, 글리세롤 팔미토스테아레이트, 비즈왁스, 글리코왁스, 캐스터 왁스, 카나우바 왁스, 글리세롤 모노스테아레이트, 스테아릴 알코올, 글리세롤 베렌산에스테르, 세틸알코올, 자연 및 합성 글리세라이드, 왁스, 지방산, 소수성 폴리아크릴아미드 유도체, 소수성 메타크릴산 유도체와 같은 소수성 화합물; 폴리비닐피롤리돈 및 비닐 피롤리돈과 비닐 아세테이트의 공중합체와 같은 비닐 피롤리돈 중합체; 알킬렌 옥시드 호모폴리머; 식물, 동물, 광물 또는 합성물의 검(gum); 및 그의 혼합물로부터 선택된 속도 조절 부형제를 포함한다. 상기 활성 조성물은 상기에서 언급한 하나 이상의 속도 조절 부형제를 코어의 약 2중량% 내지 90중량%의 양으로 포함할 수 있고; 구체적인 양 및 종류는 실질적인 지연 없이 방출을 개시하거나 또는 프로그래밍된 지연에 따라 약물의 방출이 개시되도록 선택될 수 있다.

[0107] 본 발명의 제어된 약물 전달 시스템의 코어에 사용되는 활성 성분 조성물은 하나 이상의 활성 성분, 속도 조절 부형제 및 기타 약제학적 허용가능한 부형제를 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 약물은 하기에서 선택될 수 있다. 즉, 알코올 남용 제제물, 알츠하이머 병(Alzheimer's disease), 마취제, 말단비대증제(acromegaly agents), 진통제, 항천식제, 항암제, 항응고제 및 혈액 응고제, 항전간제, 당뇨병 치료제, 진토제, 항녹내장제, 항히스타민제, 항감염제, 항파킨슨씨제, 항혈소판제, 항류마티스제, 항경련제 및 콜린억제제, 항기침제, 탄산 탈수효소 억제제, 심장 혈관제, 콜린에스테라아제 억제제, CNS 장애(disorder) 치료제, CNS 흥분제, 피임약, 낭포성섬유증 조절제(cystic fibrosis management), 도파민 수용체 아ゴ니스트, 자궁내막증 조절제, 발기부전 치료제, 임성제(fertility agents), 위장제, 면역 조절제 및 면역 억제제, 기억강화제, 편두통 제제, 근육 이완제, 뉴클레오 사이드 유사체, 골다공증 치료제, 부교감신경유사약물, 프로스타글란дин(prostaglandins), 정신요법제(psychotherapeutic agents), 수면 진정제, 수면제 및 신경 안정제에 사용되는 약물, 피부병, 스테로이드 및 호르몬 등에 사용되는 약물.

[0108] 본 발명의 하나의 구체예에서, 상기 코어는 하기를 포함한다.

[0109] a. 활성 성분 조성물의 제 1 층,

[0110] b. 활성 성분 조성물의 제 2 층, 및

[0111] c. 팽창성 조성물의 제 3 층,

[0112] 이때 제 1 및 제 2 층의 활성 성분 조성물은 동일 또는 상이한 활성 성분을 포함할 수 있고, 상기 팽창성 조성물은 팽창제를 포함하며, 활성 성분을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다.

[0113] 본 발명의 하나의 구체예에서, 상기 팽창성 조성물은 활성 성분 조성물을 포함하는 코어 내에서 인-레이 정제(in-lay tablet)로서 존재한다. 상기 "인-레이 정제(in-lay tablet)"라는 용어는 당업계에 공지되어 있으며

예를 들어 Leiberman, H. A. et al., "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1, Second Edition revised and expanded, Marcel Dekker, Page 273, 1989"에 개시되어 있다. 상기 인-레이 정제를 갖는 코어는 상기 팽창성 조성물 바로 위 표면에 경로를 갖는 불투과성 코팅으로 끼워된다. 상기 팽창성 조성물은 수성 환경과 접촉할 때 코팅을 파괴함으로써 정의된 표면적을 노출시킨다. 이어서, 상기 활성 성분은 노출된 표면으로부터 방출된다.

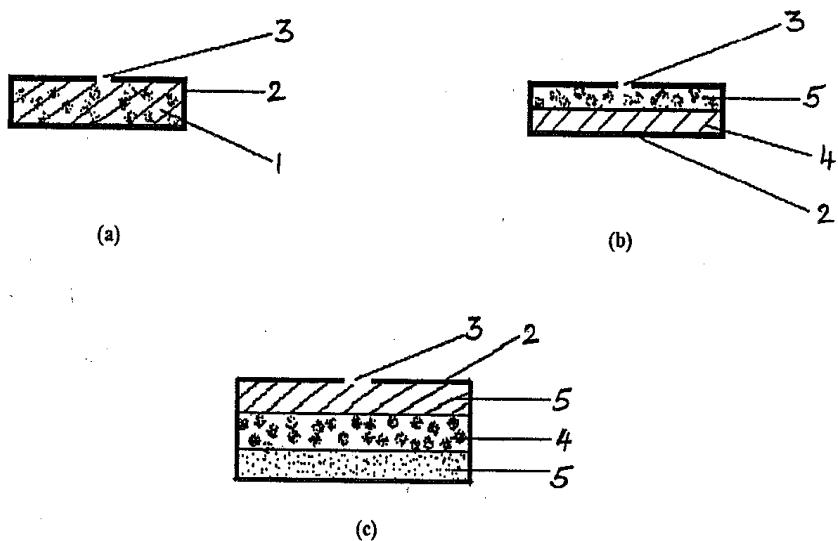
[0114] 본 발명의 다른 구체예에서, 상기 코어는 2층(bilayer) 정제로 압착되며; 제 1 층은 코팅(coating)이나 제 2 층에 의해 둘러싸인 연속된(uninterrupted) 평면을 갖는 활성 성분 조성물을 포함하고; 제 2 층은 적어도 하나의 함몰부(depression) 또는 공동(cavity)에 의해 비연속된(interrupted) 적어도 하나의 표면을 갖는 팽창성 조성물을 포함한다. 이러한 구체예에 사용되는 코팅은 본질적으로 반투과성이며 시스템에 진입한 물은 코팅이 함몰부 또는 공동을 갖는 표면으로부터 제거되도록 한다.

[0115] 본 발명의 일부 구체예에서, 임의의 상기 경구용 약물 전달 시스템은 코어를 바로 감싸고 있는 내부 코팅을 부분적으로 또는 완전하게 커버하는 외부 pH-의존성 코팅으로 추가 코팅될 수 있다. 매개적인 밀봉 코팅(seal coating)이 내부 코팅 및 외부 pH-의존성 코팅 사이에 제공될 수 있다. 당업계에서 통상적으로 사용되는 pH-의존성 중합체가 외부 코팅에 사용될 수 있다.

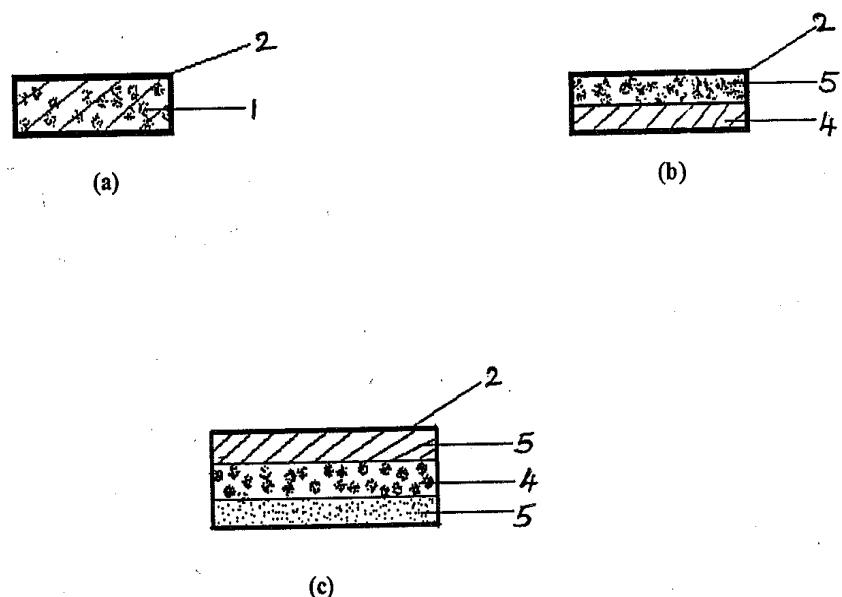
[0116] 하기 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것이 아니며 단지 설명을 위한 것이다.

도면

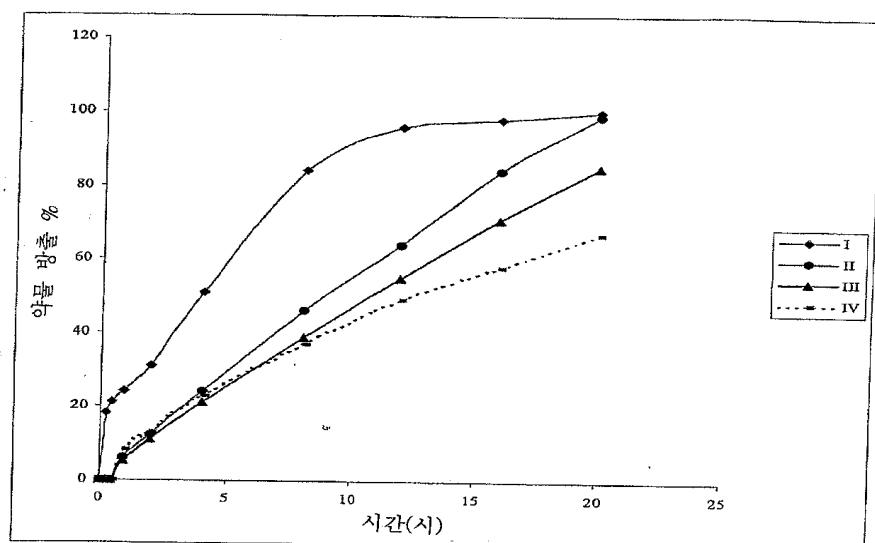
도면1



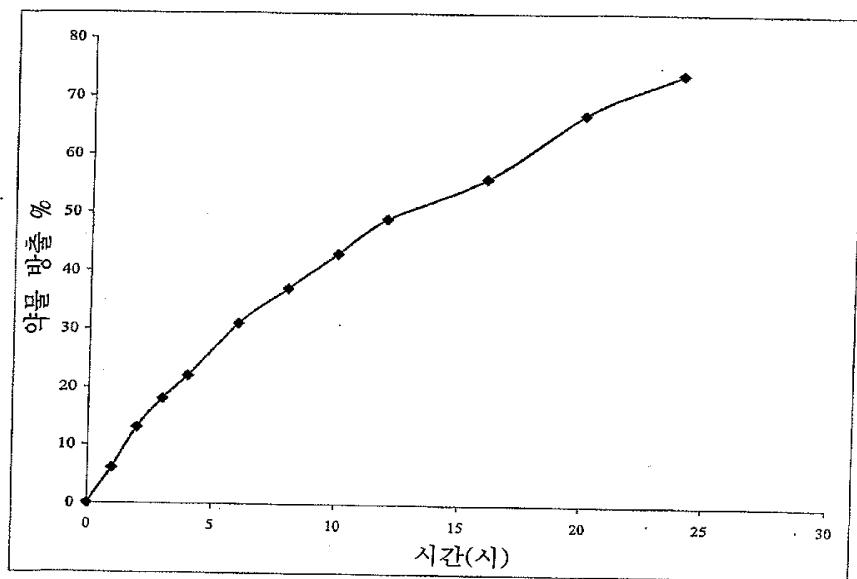
도면2



도면3



도면4



도면5

